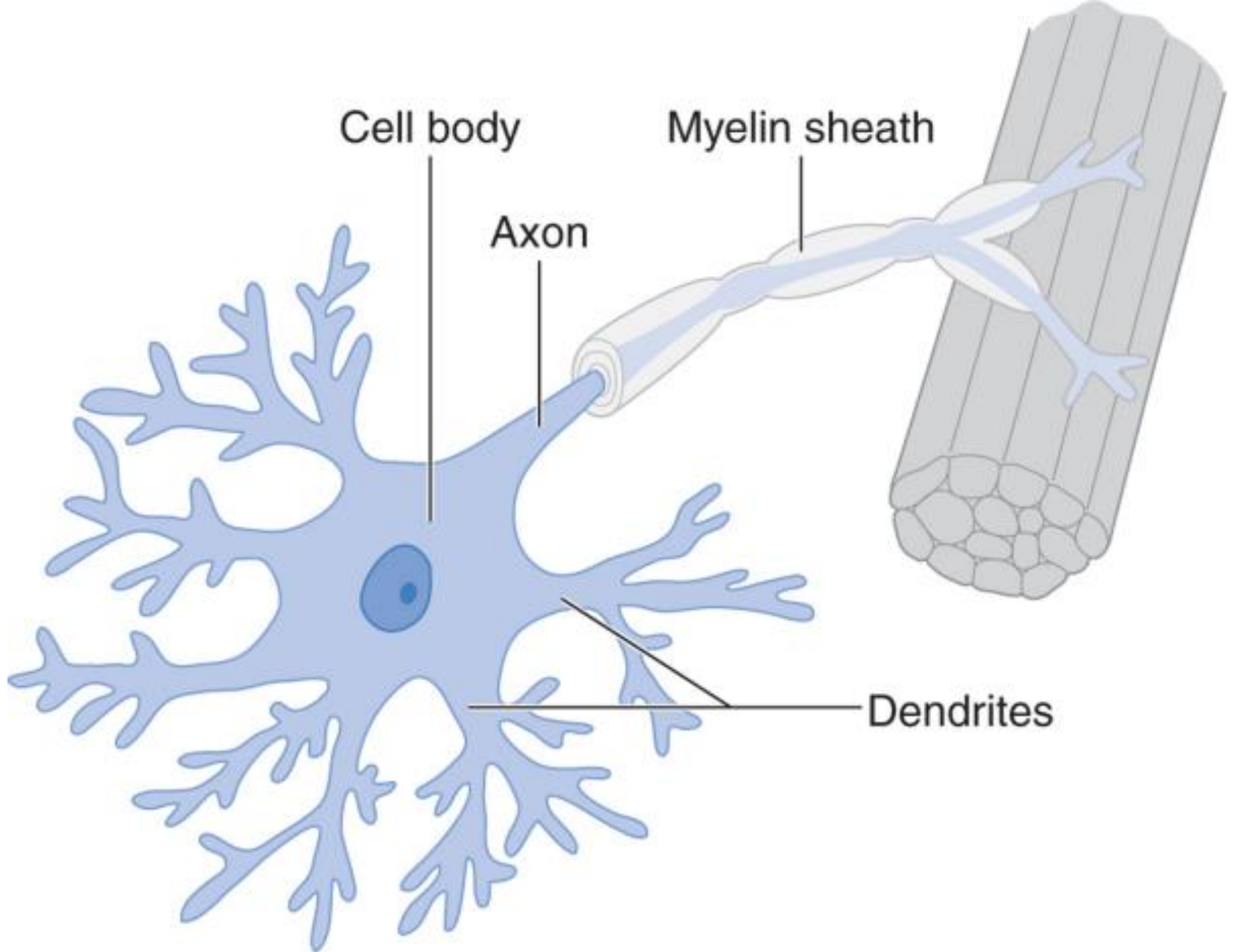


ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ HIV

Χρύσα Αρβανίτη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

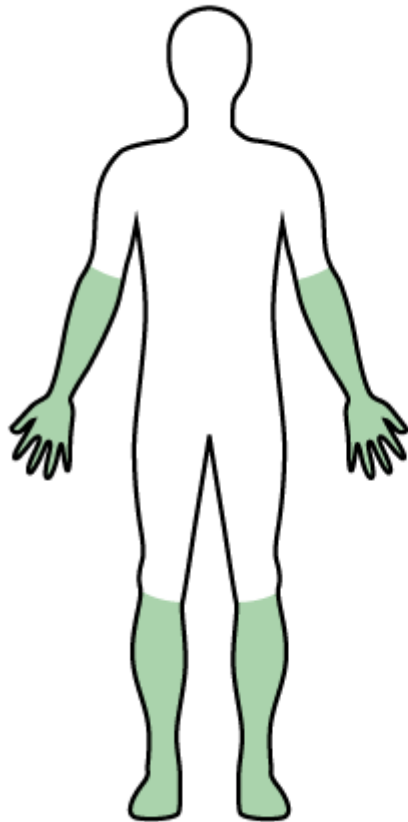
HIV και νευροπάθειες

- Το ΠΝΣ προσβάλλεται συχνά σε λοίμωξη από HIV (35% - 50%)
- Συμπτωματική νευροπάθεια εμφανίζεται στο 5-10% των ασθενών
- Η υποκλινική προσβολή του ΠΝΣ είναι συχνή, αλλά συνήθως παραμένει ασυμπτωματική

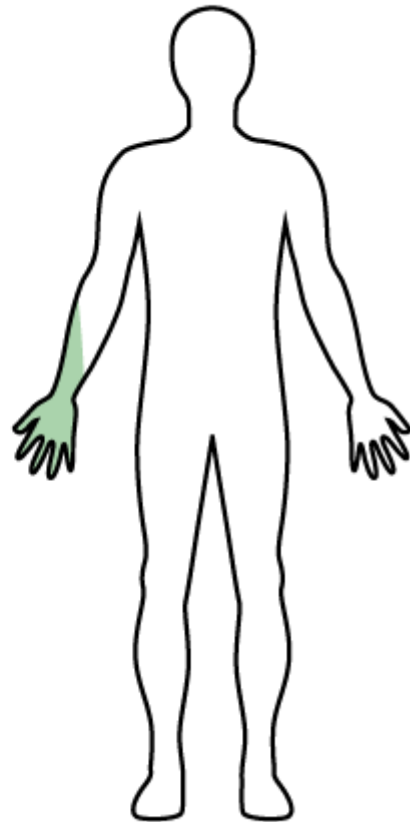


Nerve Structure

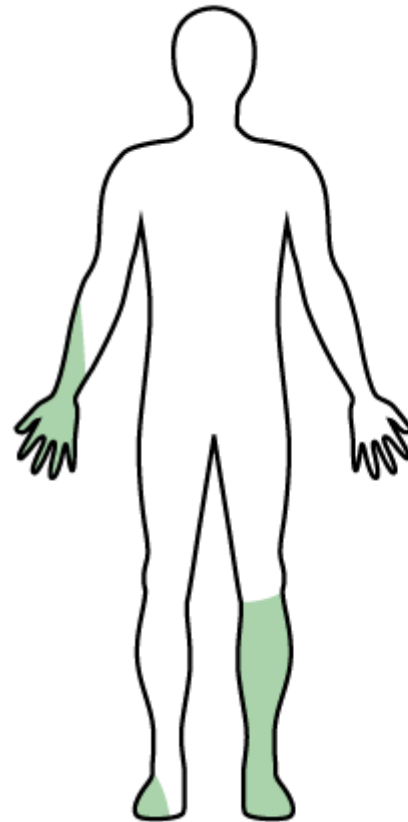
Distribution of Peripheral Neuropathy



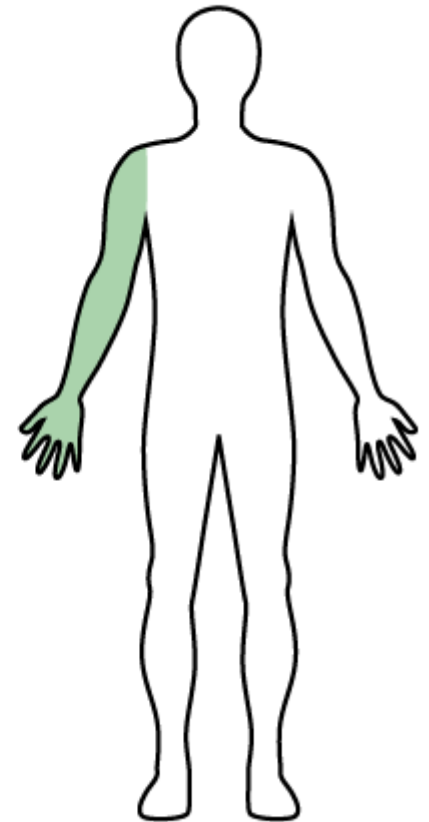
distal symmetric



Mononeuropathy



Multiplex Type



Plexopathy

Causes of Peripheral Neuropathy

- Acquired immunodeficiency syndrome
- Carcinoma (paraneoplastic syndrome)
- Chronic liver disease
- Critical illness neuropathy
- Diabetes mellitus
- End-stage renal disease
- Hypothyroidism
- Leprosy
- Lyme disease
- Lymphoma
- Monoclonal gammopathy
- Amyloidosis
- Multiple myeloma
- Plasmacytoma
- Porphyria
- Syphilis
- Vitamin B6 deficiency
- Vitamin B12 deficiency

Etiology of Neuropathic Disorders

I . ACQUIRED

- **Dysmetabolic states**
- Diabetes mellitus
- Neuropathy related to renal disease
- **Vitamin deficiency states (ex. Vitamin B12 deficiency)**
- Primary amyloidosis
- **Immune-mediated**
- **Guillain-Barre Syndrome**
- **Chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy (CIDP)**
- Vasculitis

I . ACQUIRED

- **Infectious**
- Herpes zoster, Leprosy, Lyme, HIV, and Sarcoid related
- **Cancer related**
- **Paraneoplastic**
- **Drugs or toxins**
- Mechanical /Compressive
- Unknown etiology
- Cryptogenic sensory and sensorimotor neuropathy
- Amyotrophic lateral sclerosis

Etiology of Neuropathic Disorders

II. HEREDITARY

- Hereditary Motor Sensory Neuropathy
- (Charcot- Marie – Tooth disease)
- Hereditary neuropathy with predisposition to pressure palsies
- Familial Brachial plexopathy
- Familial amyloidosis
- Porphyria
- Other rare peripheral neuropathies

II. HEREDITARY

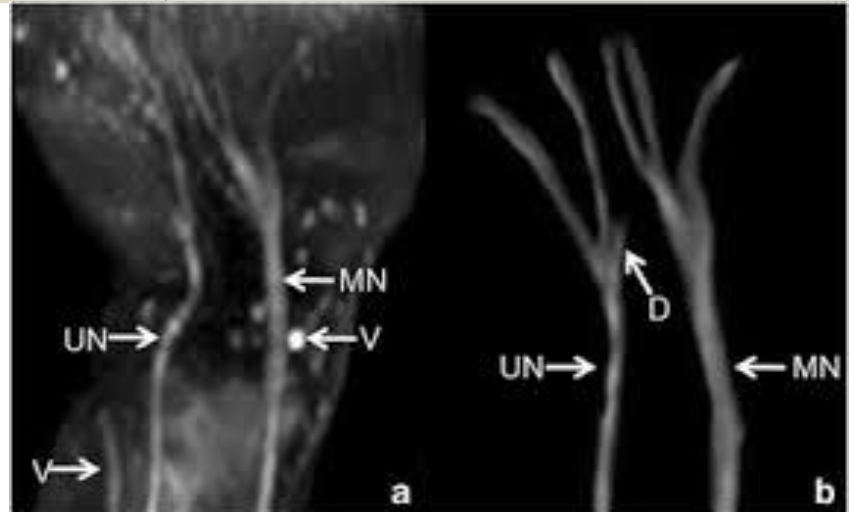
- (Fabry's, metachromatic leukodystrophy , etc.)
- Motor neuron disease
- Spinal muscular atrophy
- Familial amyotrophic lateral sclerosis
- X- linked bulbospinal muscular atrophy

Polyneuropathies

Main symptoms and clinical findings	Symptoms	Clinical findings*
Sensory	Sensation of furriness and numbness	Hypesthesia for various qualities, hypalgesia
	Tingling, burning, and cold parasthesia	Heat and cold allodynia
	Burning pain, stinging, electric shock-like pain	Dysesthesia, allodynia
	Gait instability, falls	Sensory ataxia
Motor	Weakness, muscle loss	Paresis, reduced muscle tone, muscle atrophy, reduced reflexes
	Muscle cramps, fasciculations	Muscle cramps on strength testing, fasciculations
Autonomic	Dry skin	Hypo- and anhidrosis
	Body hair loss, skin changes	Trophic disorders
	Sensation of glare	
	Bladder dysfunction	
	Diarrhea	
	Rapid heartbeat	For example, resting tachycardia
	Gastrointestinal symptoms	For example, gastroparesis
	Urogenital symptoms (e.g., impaired micturition erectile dysfunction)	

Polyneuropathies

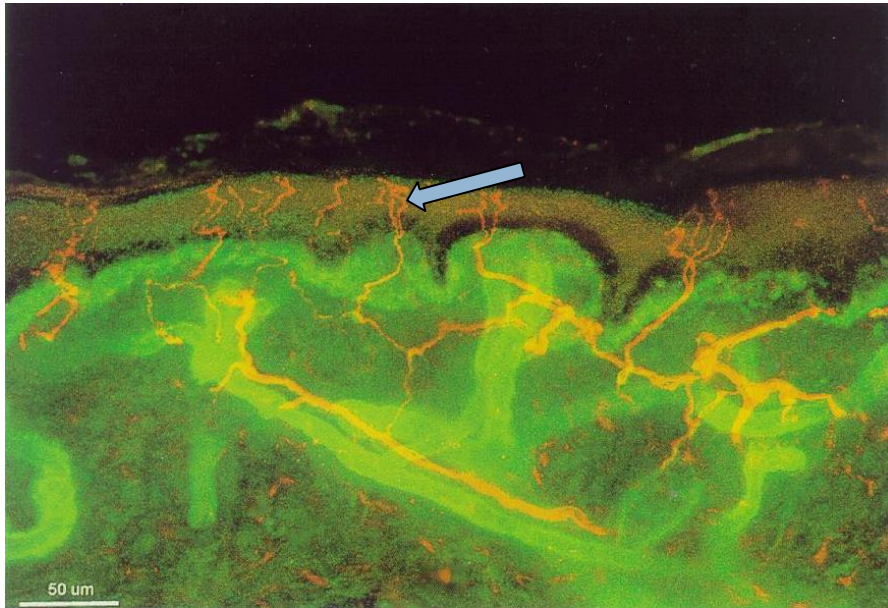
Laboratory tests	Basic program	Optional advanced program
Imaging		Nerve ultrasound and MR neurography
Biopsy		Nerve biopsy, skin biopsy
Small-fiber diagnostic methods		Quantitative sensory testing, special evoked potentials, skin biopsy
Genetics		<i>PMP22</i> , <i>GJB1</i> , <i>MPZ</i> , and <i>MFN2</i> , gene panel, trio exome/genome



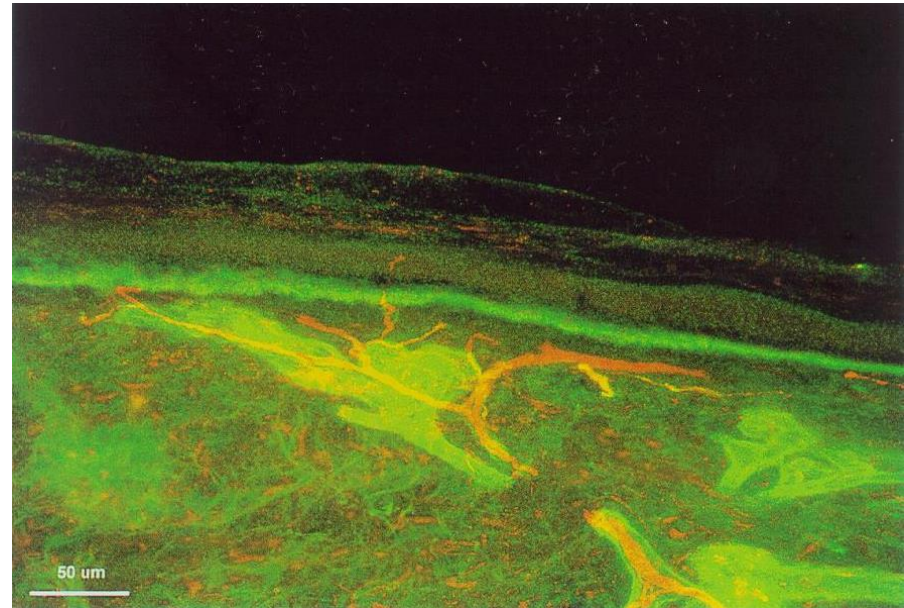


Small fiber neuropathy- skin biopsy

Normal



Small fiber neuropathy

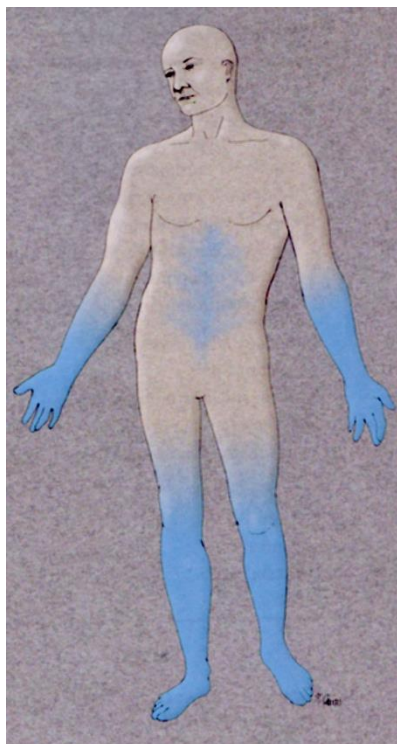


Epidermal nerve fibers (arrow): anti PGP 9.5 antibodies
Fibrous tissue and basal lamina: anti collagen IV antibodies

Classification of polyneuropathies

- **Clinical presentation**
 - ▣ Symmetric
 - ▣ Asymmetric
- **Time course**
 - ▣ Acute
 - ▣ Chronic
- **Etiology**
- **Pathology**
 - ▣ Axonal
 - ▣ Demyelinative
 - ▣ Small-fiber

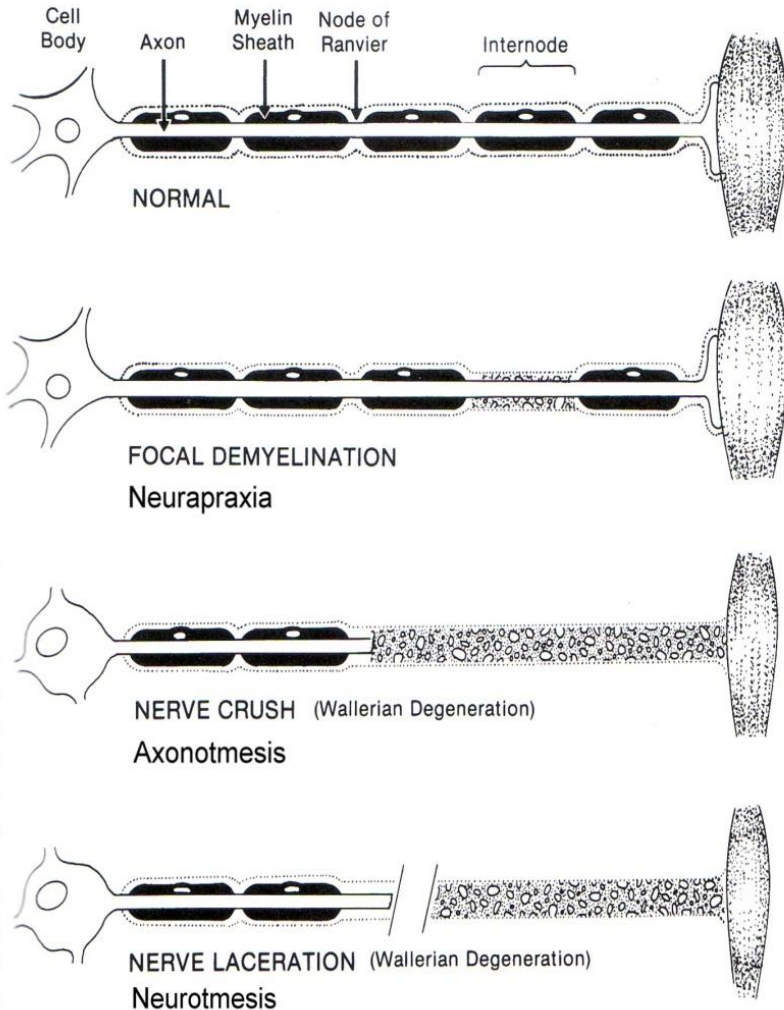
Typical symptoms of polyneuropathies



Typical Peripheral Neuropathy Symptoms

- ✓ Loss of Feeling
- ✓ Freezing
- ✓ Tingling
- ✓ Hyper Sensitivity
- ✓ Sharp Jabbing Pain
- ✓ Burning Sensation
- ✓ Numbness

Types of peripheral nerve damage



Demyelination

- ❑ Slowed conduction: no symptoms
- ❑ Conduction block: weakness and sensory loss, but no atrophy

Axonal damage (axonotmesis)

- ❑ Degeneration of axons distal to the lesion (denervation)
- ❑ Weakness, sensory loss, atrophy

Neurotmesis

- ❑ Damage to axons *and* epineurium
- ❑ Weakness, sensory loss, atrophy
- ❑ No regeneration without nerve suture

Treatment of polyneuropathies

- **Treat the cause!**
- **Immune therapy**
 - plasmapheresis: Guillain-Barré syndrome, CIDP
 - immunoglobulins: MMN, Guillain-Barré syndrome, CIDP
 - corticosteroids: CIDP, systemic vasculitis
- **Symptomatic treatment of paraesthesias and neuropathic pain**
 - antiepileptic medications (carbamazepine, gabapentin, pregabalin)
 - tricyclic antidepressants (amitriptylin, clomipramin)
 - SNRI antidepressants (duloxetine, venlafaxin)
- **Vitamin B₁**: alcoholism, malabsorption, malnutrition

HIV και νευρικό σύστημα

- Ο HIV εισβάλλει στο νευρικό σύστημα αμέσως μετά την πρωτοπαθή μόλυνση και επηρεάζει τόσο το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ)
- Συχνότερη η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια (**Distal sensory polyneuropathy**)
- **Τοξική νευροπάθεια** με παρόμοια κλινική εικόνα μετά την cART με stavudine

Distal symmetric polyneuropathy (DSP)

- Προσβάλλει περίπου το 50% των ασθενών που έχουν μολυνθεί από HIV
- Δύο πιθανοί μηχανισμοί
 - Νευροτοξικότητα από τον ιό και τα προϊόντα του
 - Νευροτοξικότητα από τη θεραπεία

Distal symmetric polyneuropathy (DSP)

- Μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, υπαισθησία, παραισθησίες και δυσαισθησίες κατανομής γάντικάλτσας, νευροπαθητικός πόνος, αιμωδίες
- Τα συμπτώματα μπορεί να παραμένουν σταθερά ή να εξελίσσονται αργά και να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών

Distal symmetric polyneuropathy (DSP)

- Anticonvulsants, antidepressants, topical agents, and nonspecific analgesics may help relieve neuropathic pain

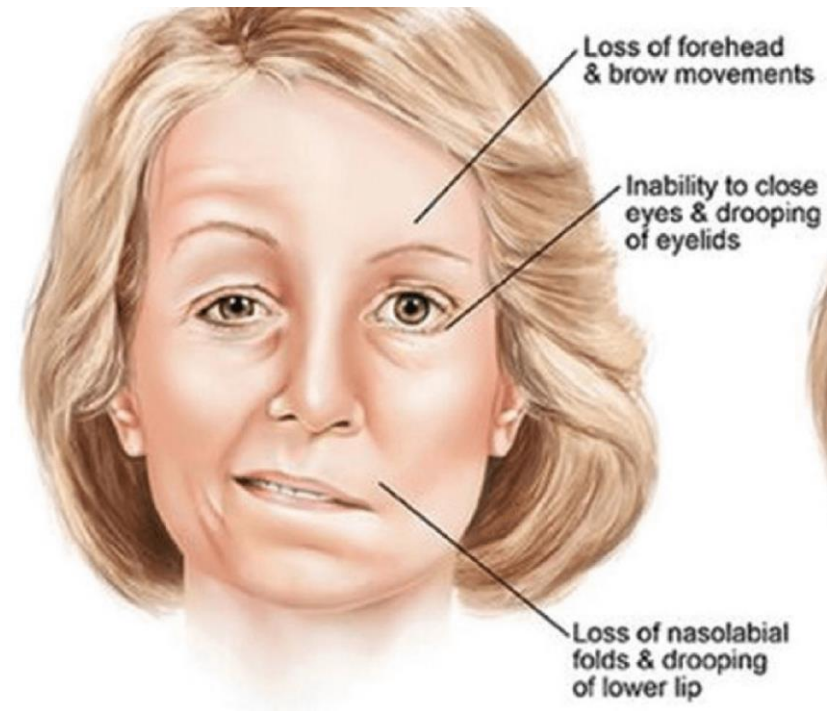


Αρχικά στάδια λοίμωξης

- Νευροπάθειες συνδεόμενες με την ορομετατροπή
- Σύνδρομο Guillain – Barre
- Μονονευροπάθειες

Αρχικά στάδια λοίμωξης

- Σ' αυτό το στάδιο (CD4 > 500/μl) οι νευροπάθειες είναι σπάνιες
- **Πάρηση προσωπικού νεύρου**
- Σπάνια νευροπάθειες τριδύμου, οπτικού νεύρου και αιθουσοκοχλιακού νεύρου

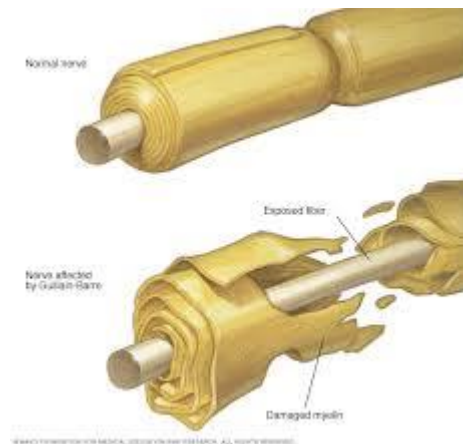
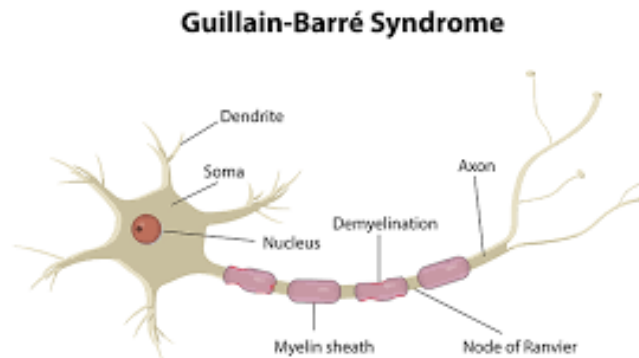


Αρχικά στάδια λοίμωξης

- **Σύνδρομο Guillain - Barre**
- Στο ΕΝΥ εμφανίζεται αύξηση του λευκώματος και ήπια αύξηση των μονοκυρήνων
- Ήπια μέχρι βαριά μυική αδυναμία, πυρετός, διάρροια, εξάνθημα
- Θεραπεία και πρόγνωση όπως στο κλασικό σύνδρομο Guillain - Barre

Guillain–Barre Syndrome (GBS)

- Οξεία απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
- Μεταλοιμώδης
- Αρεφλεξία, αμφοτερόπλευρη προοδευτική μυική αδυναμία άνω και κάτω άκρων
- Σε προσβολή του ΑΝΣ διαταραχές αναπνοής και καρδιακής λειτουργίας



Μετρίως προχωρημένη νόσος

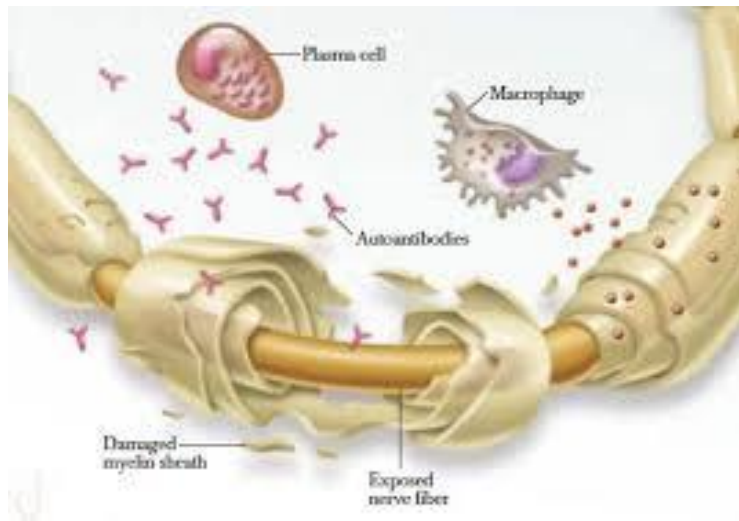
- CIDP
- Πολλαπλή μονονευροπάθεια
- Νευροπάθεια στο διάχυτο διηθητικό λεμφοκυτταρικό σύνδρομο
- Συφιλιδική πολυριζοπάθεια
- Νευροπάθεια από HCV
- Νευροπάθεια από HTLV -1
- Σύνδρομο νόσου κινητικού νευρώνα

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)**
- Κλινική εικόνα όπως και στην κλασική **CIDP**
- ENY : αυξημένο λεύκωμα και μονοπύρηννα (μέχρι 50 / mm³)
- Σε ήπιες μορφές παρακολούθηση
- Σε βαρύτερες περιπτώσεις πλασμαφαίρεση ή IVIg
- Κορτικοστεροειδή

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)

- Αισθητικοκινητική, κεντρομελική, διάχυτη πολυνευροπάθεια με γενικευμένη κατάργηση των τενοντίων αντανακλάσεων
- Σπανιότερα προσβολή κρανιακών νεύρων



Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Υποξεία εστιακή ή πολυεστιακή νευροπάθεια**
- Η συχνότερη μορφή πολυνευροπάθειας που εμφανίζεται πριν την εγκατάσταση της κυτταρικής ανοσοκαταστολής
- Αισθητικά ή αισθητικοκινητικά ευρήματα κυρίως στα κάτω άκρα, παραισθησίες, αυτόματα άλγη
- Τα συμπτώματα είναι συνήθως αμφοτερόπλευρα, ενίοτε επικρατούν στη μια πλευρά ή έχουν κατανομή νεύρου ή ρίζας

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- Τα συμπτώματα εξελίσσονται σε εβδομάδες, επεκτείνονται και στα άνω άκρα και μπορεί να προσβάλλουν και κρανιακά νεύρα (προσωπικό ν.)
- Το ΕΝΥ έχει αυξημένο λεύκωμα, ήπια λευκοκυττάρωση
- Καλή πρόγνωση
- Αυτόματη βελτίωση ή μετά από θεραπεία με IVIg, κορτικοστεροειδή και αντιρετροικά φάρμακα (λαμιβουδίνη, τενοφοβίρη)

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Μπορεί να συνοδεύει το **σύνδρομο διάχυτης διηθητικής λεμφοκύττωσης**
- Εξελίσσεται σε μέρες ή εβδομάδες
- Εκδηλώνεται σαν μια συμμετρική, επώδυνη αισθητικοκινητική νευροπάθεια σε ασθενείς με διόγκωση παρωτίδας και σύνδρομο ξηρότητας

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Μπορεί να συνοδεύεται από σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια
- Προσβολή κρανιακών νεύρων, πάρεση προσωπικού νεύρου με διόγκωση παρωτίδας

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Αξονική νευροπάθεια στο 85 % των περιπτώσεων
- Το ΕΝΥ έχει αυξημένο λεύκωμα και λευκοκυττάρωση
- Ιστολογικά εμφανίζονται διηθήσεις CD8
- Η θεραπεία με HAART είναι συνήθως αποτελεσματική
- Σε μη ανταπόκριση μπορεί να χορηγηθεί πρεδνιζόνη για μικρό χρονικό διάστημα

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Συφιλιδική πολυριζοπάθεια**
- Σπάνια, συνήθως πρόκειται για συφιλιδική μηνιγγίτιδα με διηθήσεις ριζών
- Ασύμμετρη, με περιφερική αδυναμία, κατάργηση αισθητικότητας, προοδευτικά αυξανόμενο πόνο

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Νευροπάθεια από ηπατίτιδα C**
- Η ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα και μυελίτιδα
- Η σύγχρονη λοίμωξη με HIV μπορεί να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης νευροπάθειας από ηπατίτιδα C

Μετρίως προχωρημένη νόσος

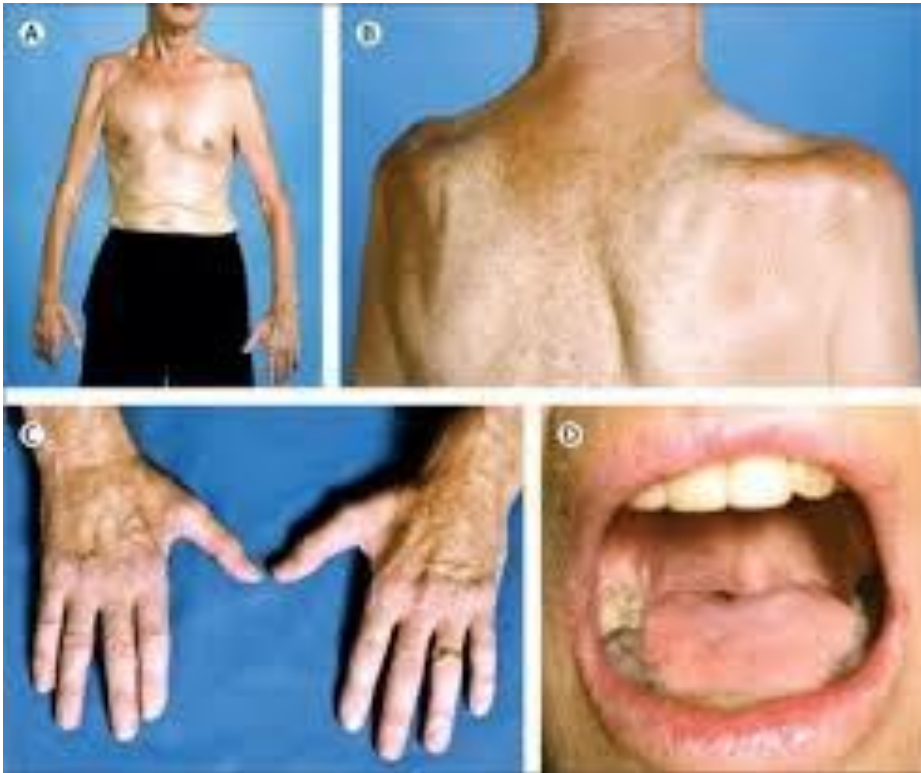
- **Νευροπάθεια από ηπατίτιδα C**
- Δύο κλινικές μορφές
 - A. Συμμετρική περιφερική αισθητική νευροπάθεια
 - B. Πολλαπλή μονονευρίτιδα
- Συχνή η εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας ή νεφρωσικού συνδρόμου
- Κορτικοστεροειδή, ιντερφερόνη – α, ριμπαβιρίνη
- Συχνά η HAART διακόπτεται λόγω της μεγάλης συνεργικής δράσης στη λειτουργία των μιτοχονδρίων

Μετρίως προχωρημένη νόσος

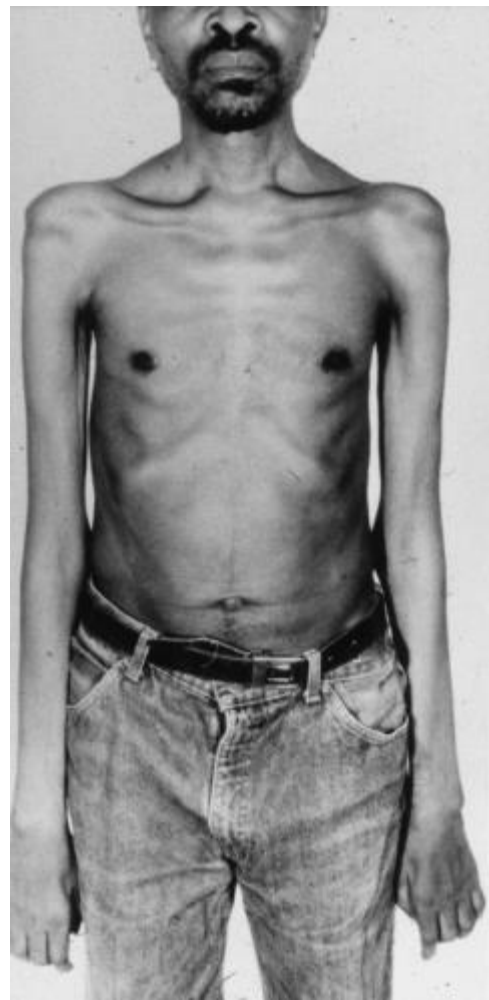
- **Νευροπάθεια από HTLV – 1**
- Μυελοπάθεια
- Ήπια αισθητικοκινητική νευροπάθεια, σε συνδυασμό με σφιγκτηριακές διαταραχές και μυελοπάθεια

Μετρίως προχωρημένη νόσος

□ Νόσος του κινητικού νευρώνα



ALS symptoms



Νευροπάθειες προχωρημένης νόσου από HIV

- CD4 : < 200/μl
- **Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια**
- Η συχνότερη νευροπάθεια, ειδικά στα τελικά στάδια της νόσου
- Δυσαισθησίες, παραισθησίες, αιμωδίες, μείωση της αισθητικότητας του πόνου, της θερμοκρασίας και της παλλαισθησίας, αρχικά στους άκρους πόδες και μετά στις άκρες χείρες
- Κατηργημένα αχίλλεια αντανακλαστικά

Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια

- ΗΜΓ: αξονική, συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια
- Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν πόνο που εμποδίζει τη βάρδιση
- Συχνά συνυπάρχει μυελοπάθεια
- **Νευροπάθεια των λεπτών ινών με διατήρηση των αντανακλαστικών**

Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια

- Παράγοντες κινδύνου
- 1. Ηλικία
- 2. Αντιρετροϊκή θεραπεία
- 3. Βαρύτητα της λοίμωξης από HIV (χαμηλός αριθμός από CD4)
- 4. Σακχαρώδης διαβήτης
- 5. Αλκοόλ
- 6. Χαμηλή αιμοσφαιρίνη

Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια

- Η αξονική εκφύλιση των νεύρων προκαλείται από τη διέγερση των προφλεγμονωδών κυτοκινών
- Κλοναζεπάμη ή καρβαμαζεπίνη για τις δυσαισθησίες
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ευαισθησία, αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της πρωτεάσης της HAAART) και τοπικά λιδοκαΐνη για τον πόνο
- Οπιοειδή

□

Αυτόνομη νευροπάθεια

- Εμφανίζεται στο 12% των ασθενών
- Ορθοστατική υπόταση, συγκοπή, παροξυσμική υπέρταση, γαστροπάρεση
- Μπορεί να συνδυάζεται με περιφερική νευροπάθεια ή να είναι μεμονωμένη

Νευροπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό

- Αποτελεί τη συχνότερη ιογενή ευκαιριακή λοίμωξη
- Εμφανίζεται στο 15-35% των ασθενών
- Πολυριζοπάθεια (σύνδρομο ιππουρίδας) ή πολλαπλές μονονευροπάθειες
- Συχνά συνδυάζεται με αμφιβληστροειδίτιδα
- Το ENY είναι διαγνωστικό με πολυμορφφοπυρηνική λευκοκυττάρωση (>200 κύτταρα/μl), χαμηλό σάκχαρο, αυξημένο λεύκωμα

Νευροπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό

- Η ανίχνευση του CMV DNA στο ΕΝΥ είναι θετική στο 90% των περιπτώσεων
- Γκανσικλοβίρη ή φוסκαρνέτη

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

- Πρόκειται για οξεία περιφερική συμμετρική νευροπάθεια που δεν διακρίνεται από τη νευροπάθεια από τον HIV
- Χρονική συσχέτιση της εμφάνισης με την έναρξη της θεραπείας
- Αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος (δείκτης μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας) σε ασθενείς με νευροπάθεια που παίρνουν νουκλεοσίδη

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

- Σταβουδίνη, διδανοσίνη, ζαλσιταβίνη
- Η συχνότητα της νευροπάθειας υπολογίζεται στο 15-40% των ασθενών και εμφανίζεται μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 16-20 εβδομάδων
- Ταχεία διάγνωση και διακοπή του φαρμάκου μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

- Το φάρμακο μπορεί να επαναχορηγηθεί σε μικρότερες δόσεις
- Ενίοτε τα συμπτώματα επιμένουν ή χειροτερεύουν για 6-8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας

Μυοπάθειες

- Έχουν περιγραφεί πολλές παθήσεις των μυών σε ασθενείς με HIV, αλλά είναι σπάνιες
- Μυαλγίες, ασυμπτωματική αύξηση CK, ραβδομυόλυση
- Πιο συχνή η **πολυμυοσίτιδα (HIV-associated polymyositis)**
- Κλινικά και παθολογοανατομικά παρόμοια με με την αυτοάνοση πολυμυοσίτιδα

HIV-associated polymyositis

- Μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε στάδιο της νόσου
- Κεντομελική, συμμετρική, προοδευτική μυική αδυναμία
- Συχνές μυαλγίες

HIV-associated polymyositis

- Στα διαγνωστικά κριτήρια είναι η μυική αδυναμία, η αυξημένη CK, τα μυοπαθητικά ευρήματα στο ΗΜΓ και τη βιοψία μύος (φλεγμονώδης διήθηση από T- κύτταρα και μακροφάγα), νέκρωση μυικών ινών)

HIV-associated polymyositis

- Corticosteroids
- IVIg
- Methotrexate
- Azathioprine

Τοξική μυοπάθεια από τη θεραπεία

- Zidovudine (AZT) myopathy
- Μυική αδυναμία, εύκολη κόπωση, αυξημένη CK, ερυθρές κατακερματισμένες ίνες σε βιοψία μυός
- Υποχωρεί μετά από μήνες από τη διακοπή της θεραπείας

Τοξική μυοπάθεια από τη θεραπεία

- Η Stavudine (d4T), μπορεί να προκαλέσει ένα σύνδρομο νευρομυϊκής αδυναμίας σχετιζόμενο με το HIV (HANWS)
- Το HANWS χαρακτηρίζεται από ταχέως εξελισσόμενη μυϊκή αδυναμία που μοιάζει με το σύνδρομο Guillain-Barre και συνοδεύεται με γαλακτική οξέωση, εμέτους, απώλεια βάρους, ηπατομεγαλία και λιποατροφία

Τοξική μυοπάθεια από τη θεραπεία

- Η Stavudine (d4T), μπορεί να προκαλέσει ένα σύνδρομο νευρομυϊκής αδυναμίας σχετιζόμενο με το HIV (HANWS)
- Το HANWS χαρακτηρίζεται από ταχέως εξελισσόμενη μυϊκή αδυναμία που μοιάζει με το σύνδρομο Guillain-Barre και συνοδεύεται με γαλακτική οξέωση, εμέτους, απώλεια βάρους, ηπατομεγαλία και λιποατροφία
- Αξονική βλάβη στο ΗΜΓ
- Ευρήματα μιτοχονδριακής βλάβης στη βιοψία μυός (ragged red fibers and depletion of mitochondrial DNA)

Thank you

